

**NIKOLINA ŠARKO**

**Upotreba kurkume kod nefarmakoloških  
metoda liječenja osteoartritisa**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko–biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Biokemija prehrane Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen je pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Dubravke Vitali Čepo.

*Zahvaljujem svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Dubravki Vitali Čepo na stručnom vodstvu , pomoći i strpljenju pri izradi ovog diplomskog rada.*

*Hvala Vam mama i tata na bezuvjetnoj podršci i ljubavi te strpljenju i vjeri u završetak studija. Bez Vas ja danas ne bih bila ovdje. Veliko hvala najboljoj sestri Pauli na potpori i ljubavi. Hvala ti što si uvijek bila tu kad je trebalo. Hvala mojoj Sari na potpori i kasnonoćnim razgovorima u satima pred ispit koji su mi uvijek bacili misli na nešto manje „stresno“.*

*Hvala i ostalim članovima obitelji, prijateljima i kolegama koji su bili uz mene tijekom studiranja i učinili ovaj put zabavnim te uvertirom adrenalinskog „roller coastera“ koji slijedi...*

<b>1. UVOD</b>	1
1.1. OPĆE KARAKTERISTIKE BILJKE KURKUME	2
1.2. KURKUMA KROZ POVIJEST I PRIMJENA	3
1.3. KEMIJSKI SASTAV	4
1.4. KURKUMIN - KEMIJSKA (NE) STABILNOST	6
1.5. FARMAKOKINETIKA – „ADMET“	9
1.5.1. Apsorpcija	9
1.5.2. Distribucija	10
1.5.3. Metabolizam	10
1.5.4. Eliminacija	12
1.5.5. Toksičnost	12
1.6. FARMAKODINAMIKA	12
1.6.1. Kurkumin i upala	13
1.6.2. Kurkumin i osteoartritis	15
1.7. OSTEOARTRITIS	16
1.7.1. Osnovne značajke osteoartritisa	16
1.7.2. Simptomi osteoartritisa	17
1.7.3. Liječenje osteoartritisa	18
1.7.4. Patofiziologija osteoartritisa	19
<b>2. OBRAZLOŽENJE TEME</b>	21
<b>3. MATERIJALI I METODE</b>	23
<b>4. REZULTATI I RASPRAVA</b>	25
4.1. OSTEOARTRITIS I KURKUMIN	26
4.2. KLINIČKE STUDIJE	26
4.2.1. Placebo-kontrolirana klinička studija učinkovitosti Theracurmina®	26
4.2.2. Učinak Flexofytol®-a na upalu i bol kod pacijenata s osteoartritisom koljena	30
4.2.3. Usporedba učinkovitosti ekstrakta kurkume i ibuprofena u pacijenata s osteoartritisom koljena	33
<b>5. ZAKLJUČAK</b>	37
<b>6. LITERATURA</b>	39

<b>7. SAŽETAK/ SUMMARY.....</b>	<b>44</b>
<b>8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/ BASIC DOCUMENTATION CARD</b>	

# 1. UVOD

---

## 1.1 Opće karakteristike biljke kurkume

**Kurkuma** (lat. *Curcuma longa*) poznata još kao „indijski šafran“ zbog žute boje podanka. Biljka je trajnica iz porodice đumbira, *Zingiberaceae*, a raste na području vlažnih tropskih područja južne Azije. Uzgaja se u Indiji, Kini, Indoneziji i ostalim tropskim zemljama. Stabljika je uspravna, razgranata, do 1m visine. Listovi su intenzivno zeleni i naizmjenično smješteni u dva reda, eliptičnog su oblika i suženi u vrhu. Cvjetovi su žuti i dvospolni te skupljeni u guste cvatove. U svom prirodnom staništu cvate u kolovozu. Rizom je cilindričan i aromatičan, a ispod tanke kore je intenzivno žutonarančaste boje. (<https://www.plantea.com.hr/kurkuma/>)



**Slika 1.** Botanički prikaz *Curcuma longa*  
(<https://hr.wikipedia.org/wiki/Kurkuma>)

Korijen se kuha, suši i melje, a dobiveni prah se koristi kao istoimeni začin aromatičnog okusa te intenzivne žute boje. Također je jedan od glavnih sastojaka *curry* mješavine koju su Britanci osmislili tijekom kolonijalne vladavine u Indiji. Osim primjene u kuhinji, u kineskoj i indijskoj tradicionalnoj medicini - Ayurvedi, kurkuma je poznata po svojim ljekovitim svojstvima uglavnom kao prirodni lijek protiv upala, a ima i dobrotvorne učinke na funkciju jetre, izlučivanje žuči i

snižavanje razine kolesterola. Pripisuju joj se antioksidativna, protuupalna, antimutagena, antimikrobna te antikancerogena svojstva. (Pulido - Moran, 2016) Koristi se također kao prirodno bojilo (E100), u izradi kozmetike te kao prirodni pesticid.

## **1.2. Kurkuma kroz povijest i primjena**

Uporaba kurkume seže daleko u prošlost stoga je smatramo tradicionalnom začinskom i ljekovitom biljkom. U Indiji je u primjeni približno 4000 godina gdje je korištena kao začin u kulinarstvu, a imala je i religijski značaj. Kurkuma se spominje u Kini oko 700. godine te se kasnije proširila na područje Afrike. Opisujući ovaj začin, 1280. godine, Marko Polo je kurkumu usporedio sa šafranom. Kurkuma je predstavljena zapadnoj kulturi u 13. Stoljeću zahvaljujući arapskim trgovcima začina. (Benzie, 2011) Prema sanskrtskim medicinskim raspravama te Ayurvedskom i Unani sustavu tradicionalne medicine, kurkuma ima dugu povijest medicinske uporabe u južnoj Aziji. Danas se kurkuma uzgaja na širokom tropskom području, a prepoznatljiva je prema raznim imenima u različitim kulturama i državama. Naziv kurkuma dolazi od latinske riječi „terra merita“ (zaslužna zemlja) odnoseći se na zemljanu boju kurkume. (Benzie, 2011) Kurkuma ima 50-ak različitih imena na sanskrtskom jeziku gdje se svako odnosi na specifično svojstvo koje posjeduje; „javarantika“ - koja uništava groznicu ili „rabhagavasa“ - koja otapa masti. (Aggarwal, 2010)

Indija je najveći svjetski proizvođač kurkume. Zbog visoke kvalitete i visokog sadržaja bioaktivnog kurkumina, indijska kurkuma se smatra najboljom na svijetu. Erode, grad u južnoindijskoj saveznoj državi Tamil Nadu, je najveći svjetski proizvođač i trgovačko središte kurkume poznat još kao „žuti grad“ ili „grad kurkume“. (Benzie, 2011) Prije same uporabe, podanak kurkume se mora procesuirati. Podanak se kuha ili pari, potom se suši na suncu te bi krajnji sadržaj vlage trebao biti između 8% i 10%. Osušeni podanci se poliraju da se ukloni gruba površina i na kraju se melju. Prašak zadržava boju na neodređeno vrijeme, međutim okus se s vremenom može promijeniti. (Benzie, 2011)

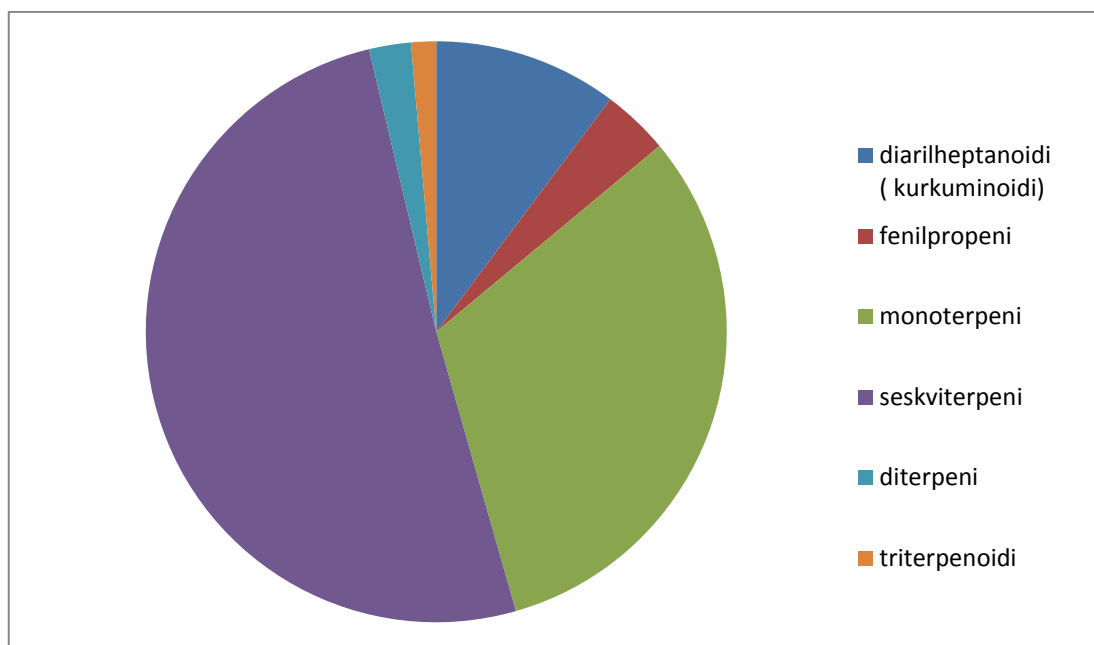
Narodna medicina koristi kurkumu u terapijskim pripravcima već stoljećima. Ayurvedska medicina (tradicionalna indijska medicina) koristi kurkumu za poboljšanje probave, reguliranje menstruacije, otapanje žučnih kamenaca i ublažavanje artritisa, za liječenje respiratornih bolesti ( astma, bronhijalna hiperaktivnost i alergije), kod jetrene disfunkcije, reumatizma, kašlja i sinusitisa. Mnoge južnoazijske zemlje koriste ju kao antiseptik za posjekotine, opekline i modrice. U Pakistanu se koristi kao protuupalno sredstvo i kao lijek kod gastrointestinalnih tegoba. Indijci smatraju da čisti krv i liječi kožne bolesti. (Araujo i Leon, 2001) Tradicionalna kineska medicina koristi kurkumu za bolesti vezane s abdominalnom boli. (Aggarwal i sur., 2004) Ayurvedska i tradicionalna kineska medicina smatra kurkumu digestivom i karminativom. Također je i kolagog jer stimulira produkciju žuči u jetri te njenu ekskreciju putem žučnog mjehura što olakšava probavu masti. (Benzie, 2011)

Danas se blagotvorna svojstva kurkume intenzivno istražuju putem brojnih kliničkih studija kako bi se dokazala, a onda i primijenila u praksi moderne medicine. U većini istraživanja koristi se čisti ekstrakt kurkume (kurkumin) u dozama preko 1 gram što je nedostižna doza ako se primjenjuje samo kao začín s obzirom da je postotak kurkumina u kurkumi tek 2-3% što dodatno varira među vrstama *Curcuma longa*. Zato se uzima čisti ekstrakt korijena kurkume standardiziran na kurkuminoide.

### **1.3. Kemijski sastav**

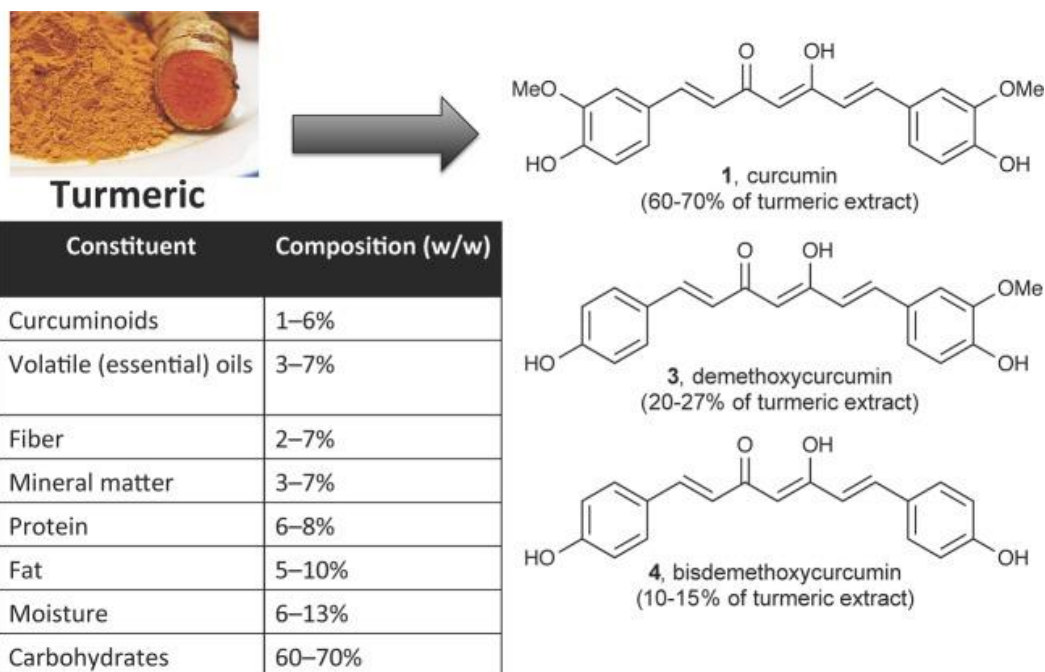
Kvalitativni i kvantitativni sastav kurkume varira ovisno o sorti, mjestu, izvoru i uvjetima uzgoja. Do danas je identificirano oko 235 spojeva, prvenstveno fenolnih spojeva i terpenoida. Od toga, 22 su diarilheptanoida, 8 fenilpropena i drugih fenola, 68 monoterpena, 109 seskviterpena, 5 diterpena, 3 triterpenoida, 4 sterola, 2 alkaloida i još 14 sastavnica. Kurkuminoidi spadaju u skupinu diarilheptanoida i smatraju se glavnim bioaktivnim spojevima kurkume. (Gupta, 2012) Opisani kemijski sastav kurkume je prikazan na **slici 2**.





**Slika 2.** Kemijski sastav kurkume (prema Gupta, 2012)

Glavni predstavnik kurkuminoida je kurkumin, žuto obojeni diaril - heptanoid. Poznati su još i njegovi derivati desmetoksikurkumin i bis - desmetoksikurkumin. Kurkuminoidi su prirodni fenoli koji daju žutu boju korijenu. Također su identificirana tri diarilpentanoida s peteročlanim ugljikovim lancem između dvije fenilne skupine. Kalebin - A, vanilična kiselina i vanilin su fenilpropenski i fenolni spojevi identificirani u kurkumi. Eterična ulja od lišća i cvijeća obično dominiraju monoterpenima. Najčešći monoterpeni prisutni u kurkumi su p - cimen, felandren, terpinolen (terpenolin), p – cimen-8-ol, cineol i mircen. Osušeni rizomi kurkume obično daju 1,5-5% esencijalnih ulja, kojima dominiraju seskviterpeni odgovorni za aromatski okus i miris. Najčešći seskviterpeni identificirani u kurkumi su ar - turmeron, -turmeron, turmeronol A i turmeronol B. (Gupta, 2012) Najznačajnije sastavnice ekstrakta *Curcuma longa* kao i kemijska struktura su prikazani na **slici 3**.

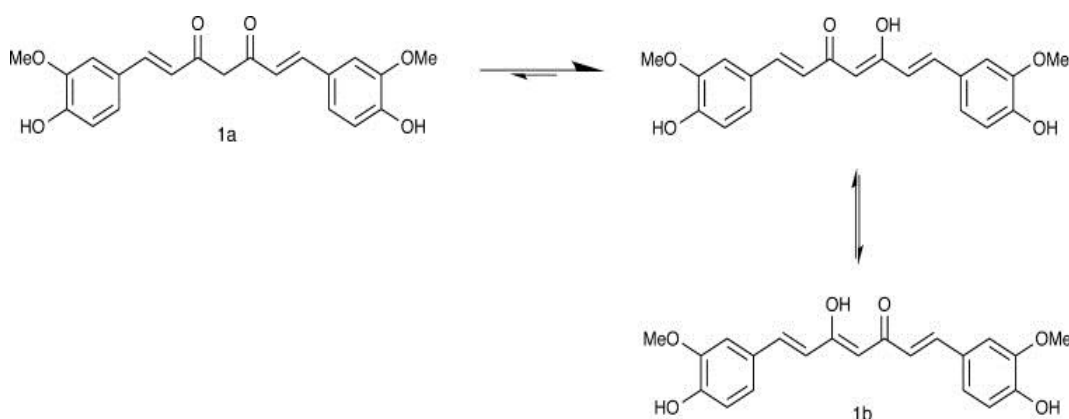


**Slika 3.** Najznačajnije sastavnice ekstrakta vrste *Curcuma longa*. Spojevi **1**, **3** i **4** se svrstavaju zajedno u skupinu kurkuminoida koja čini 1–6% kurkume prema masi. Spoj **1** čini 60–70% kurkuminoidnog ekstrakta, spoj **3** 20–27%, a spoj **4** 10–15%. Sastav kurkume čine i druge skupine spojeva: šećeri 60–70%, voda 6–13%, masti 5–10%, proteini 6–8%, minerali 3–7%, vlakna 2–7% te esencijalna ulja 3–7%. (Nelson, 2017)

#### 1.4. Kurkumin - kemijska (ne) stabilnost

Kurkumin [1,7–bis(4–hidroksi–3–metoksifenil) –1, 6–heptadiene–3, 5–dion] je polifenol i glavni predstavnik kurkuminoida, nađen u *Curcuma longi* i drugim vrstama *Curcuma spp.* Topljiv je u lužnatom te u jako kiselom otapalu. ( Pulido - Moran, 2016) U alkalnom mediju, fenoli se transformiraju u fenolate što omogućuje otapanje kurkumina u vodi. Međutim i kod neutralnog i alkalnog pH kurkumin se brzo razgrađuje. Kurkumin je više strukturno stabilan u kiselom mediju, ali ravnoteža se pomiče prema neutralnom obliku molekule (slabe topljivosti) paralelno s padom pH. Izračunati log P kurkumina je u rasponu 2.3– 3.2, te je praktički netopljiv u vodi pri sobnoj temperaturi i neutralnom pH. Stoga studije u puferiranim otapalima obično uključuju prvotno otapanje kurkumina u polarnom protičnom organskom otapalu, kao npr. metanolu, a zatim razrjeđenje u suvišku vodene otopine. (Nelson,

2017) Kurkumin je kristalinične strukture, narančasto - žute boje. Radi se o spoju koji podliježe keto-enolnoj tautomeriji (**Slika 4.**) pa dolazi u dva tautomerna oblika s dominantnom keto - formom u kiselom i neutralnom mediju, te dvije enol-forme dominantne u bazičnom mediju i sa izraženim svojstvom kelatora metalnih iona. Enolna forma je energetski stabilnija u krutoj fazi te u otopini. (Pulido - Moran, 2016) Preferencija spoja kurkumina za enolni oblik (1b) dovodi do planarne, intramolekularno vodikovom vezom vezane strukture. (Nelson, 2017)

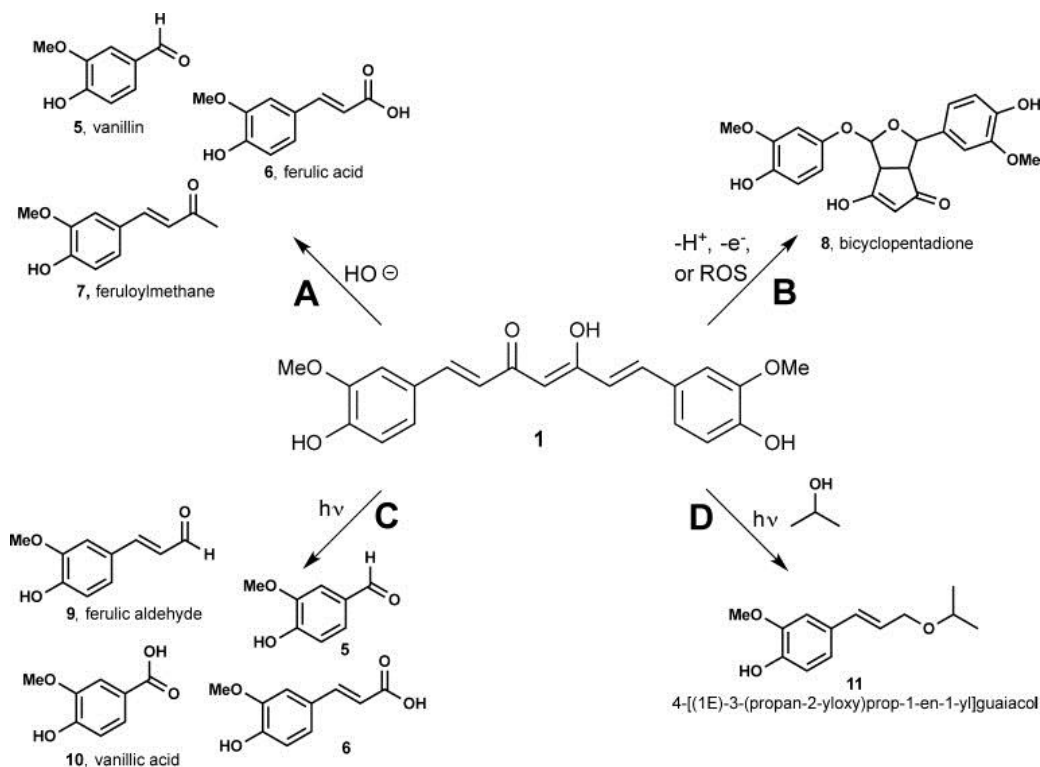


**Slika 4.** Tautomerija spoja 1. (kurkumin) NMR istraživanja pokazuju da spoj 1 u otopini nije prisutan kao diketon (1a) nego kao mješavina enolnih struktura (1b) u omjeru 1:1. Farmakološki učinci se specifično pripisuju ovisno radi li se o keto- ili enolnoj formi spoja kurkumina. (Nelson, 2017)

Konjugirani sustav kurkumina apsorbira u vidljivom području (408-500nm) te se to svojstvo koristi za proučavanje razgradnje u različitim puferima korištenjem spektroskopskih i kromatografskih metoda. Zbog brze degradacije kod zagrijavanja, temeljito su se ispitali produkti razgradnje kurkumina. Poznato je da je kurkumin fotoreaktivan. Kurkumin se razgrađuje putem dva glavna puta: solvolizom i oksidativnom razgradnjom. Solvoliza (A) (nukleofilna supstitucija ili eliminacija molekulama solventa) heptadiendionskog lanca u vodenom bazičnom puferu rezultira 90% tnom razgradnjom unutar 30 minuta. Glavni identificirani razgradni produkti su vanilin (**5**), ferulična kiselina (**6**) i feruloilmetan (**7**). (**Slika 5.**) (Nelson, 2017)

Nedavna spektroskopska analiza je otkrila da je glavni put kemijske razgradnje autooksidacija (B) kojom nastaje biciklopentadion (8) (Griesser, 2011) Spontana inkorporacija O<sub>2</sub> slobodnim radikalima vodi do oksigenacije i dvostruke ciklizacije heptadiendionskog lanca koji povezuje dva metoksifenolna prstena. (Gordon i Schnedier, 2012) Ova oksidativna reakcija se događa bez fotokemijske inicijacije i može djelomično objasniti antioksidativno svojstvo kurkumina. (Nelson, 2017)

Dok oksidativna degradacija ne zahtijeva fotokemijsku inicijaciju, fotokemijska degradacija (C) kurkumina se javlja kod kristaliničnog i otopljenog oblika. Kristalinična forma kurkumina se razgrađuje izlaganjem sunčevoj svjetlosti na spojeve 5, 6, ferulinski aldehyd (9) i vanilinsku kiselinu (10). (Slika 5.) (Nelson, 2017) Kod degradacije kurkumina u organskom otapalu pri izloženoj svjetlosti (D) formiraju se produkti ovisni o otapalu. U metanolu, izopropanolu i kloroformu nastaje unutarnji produkt ciklizacije. Izopropanol može djelovati kao reaktivni supstrat, što dovodi do stvaranja derivata gvajakola (11). (Slika 5.) (Nelson, 2017)



**Slika 5.** Najznačajniji putevi razgradnje spoja 1. (A) Solvoliza u bazičnom pH vodenom mediju brzo vodi do višestruke fragmentacije na produkte. (B) Autooksidacija u puferu tvori biciklopentadion. (C) Fotodegradacija spoja 1 u kristaliničnom obliku kada se otopi u organskom otapalu. (D) Kada se otopi u određenom organskom otapalu (izopropanol) fotodegradacija može uključiti reakciju sa otapalom kao supstratom. (Nelson, 2017)

Kemijska stabilnost kurkumina se može poboljšati inkapsuliranjem s lipidima ili nanočesticama. (Ghosh, 2011) Također su zabilježene sintetske manipulacije za uklanjanje ili zaštitu oksidacijskih mjesta (fenolnih i enolnih hidroksila) (Tamvakopoulos, 2007) i derivatizaciju  $\beta$ -diketona radi smanjenja aktivnosti enolnog Michaelovog akceptora. (Liang, 2009) Kemijska nestabilnost najvjerojatnije je ključna za dvojake rezultate in vitro i in vivo mjerenja bioaktivnosti. (Duan, 2015)

## **1.5. Farmakokinetika – „ADMET“**

### **1.5.1. Apsorpcija**

Za ostvarivanje biološkog učinka spojeva, apsorpcija je ključan farmakokinetički proces koji određuje njegovu bioraspoloživost u organizmu. Kurkumin pokazuje slabu propusnost u standardnom Caco-2 modelnom sustavu ( $P_{app} = 3,18 \times 10^{-6} \pm 1,08 \times 10^{-6}$  cm/s) (Wahlang 2011) što je inače široko prihvaćen prediktor stanične propusnosti. Slabo propusni spojevi imaju  $P_{app} < 5,0 \times 10^{-6}$  cm/s. (Volpe, 2007)

S obzirom da je zabilježena oralna bioraspoloživost kurkumina kod štakora oko 1% , možemo zaključiti da su potrebne jako visoke doze kurkumina (3600-12000 miligrama) da bi se postigao bilo kakav biološki učinak. (Yang, 2007)

Kurkumin apliciran štakorima u dozi od 2000 mg/kg u zglob u kombinaciji s L - piperoilpiperidinom (induktor glukuronil transferaze) pokazao je porast bioraspoloživosti kurkumina za 154%. (Shoba, 1998)

Studije koje su koristile kurkumin u različitim oralnim dozirnim formulacijama do 12 grama dnevno, nisu ukazale na štetne učinke. Iako je ova visoka doza bila relativno

dobro podnošljiva, apsorpcija spoja je bila zanemariva te kurkumin nije detektiran u serumu većine ispitanika. (Nelson, 2017) Nekoliko studija pokušalo je poboljšati apsorpciju i biodostupnost kurkumina kroz različite formulacije. Disperzije lipida i nanočestični sustavi razvijeni za kurkumin pokazuju poboljšanje apsorpcije i biodostupnosti spoja. (Nelson, 2017)

Razmatrani pristupi s ciljem povećanja aktivnosti i bioraspoloživosti kurkumina su inkapsulacija u liposome, polimerne nanočestice, inkapsulacija ciklodekstrina, lipidni kompleksi ili sinteza kompleksa polimer - kurkumin te strukturne modifikacije (Prasad, 2014) i razvoj analoga bez nestabilnog  $\beta$  - diketona kasnije nazvanih mono karbonil analozi kurkumina (MACs). (Zhao, 2013)

### **1.5.2. Distribucija**

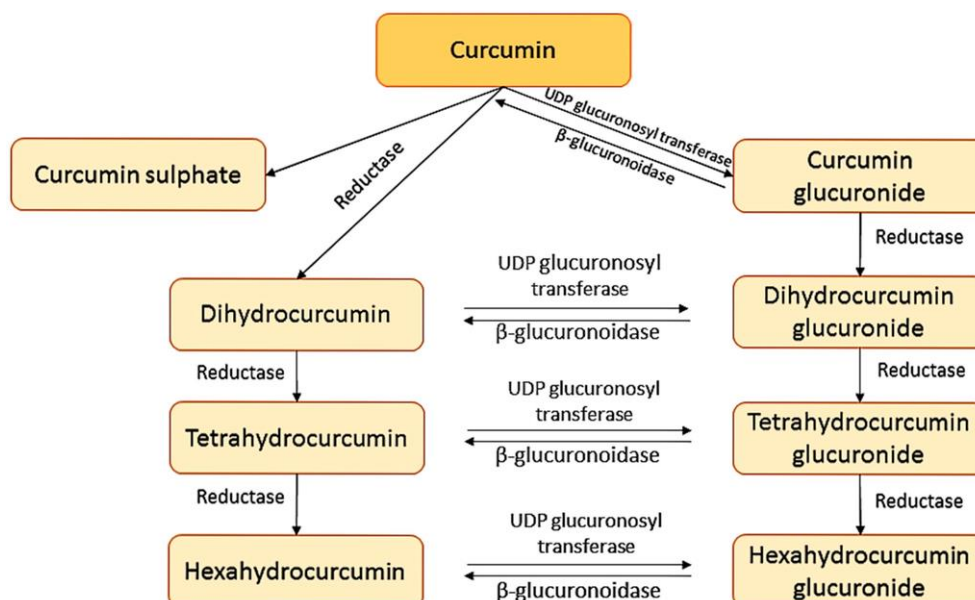
Opseg u kojem se spoj distribuira u organizmu ima veliki utjecaj na njegov terapijski učinak. Studije na modelima glodavaca su pokazale varijabilnu raspodjelu kurkumina u svim vrstama tkiva. Takav visoki stupanj varijabilnosti je vjerojatno rezultat razlika u pripremi doza korištenih u studijama, razlike u ekstrakciji, pripremi, metodi detekcije i nedostatku specifičnosti u testu detekcije. Mnoge analize su koristile detekciju na bazi HPLC - a bez dodatne specifičnosti potvrde identiteta masenom spektrometrijom (MS) zbog čega je veća pojavnost pogrešaka u analizi, prvenstveno u smislu postojanja bioloških onečišćenja. (Nelson, 2017) Studija Ryu i sur. (2006) je pokazala da intravenozna aplikacija kurkumina na miševima rezultira akumulacijom spoja u jetri, slezeni, plućima i mozgu. Možemo zaključiti da kurkumin ima specifični afinitet za određena tkiva.

### **1.5.3. Metabolizam**

Zbog reaktivne strukture, kurkumin ima visoki potencijal za metaboliziranje. Opsežne studije su provedene na mikrosomima humane jetre. Prva faza (faza I) metabolizma prvenstveno rezultira redukcijom dvostrukih veza u heptadiendionskom sustavu uglavnom djelovanjem alkoholne dehidrogenaze. Metabolički procesi druge faze (faza II) metabolizma brzo konjugiraju kurkumin i njegove reducirane metabolite. Najznačajniji konjugati su glukuronidi i sulfati na fenolnim položajima.

Također, kurkumin lako reagira s glutationom neenzimatski, vjerojatno preko Michaelove adicije. (Nelson, 2017) Sharma i sur. (2004) su nakon oralne primjene 3600 mg kurkumina na pacijentima s kolorektalnim karcinomom, pratili metabolite u plazmi pacijenata. Najdominantniji su bili kurkumin glukuronid i kurkumin sulfat. U uzorcima urina detektirani su prvenstveno kurkumin, glukuronidni metabolit te sulfatni oblik kurkumina. (Sharma, 2004)

Studija je pokazala da se kurkumin biotransformira tijekom intestinalne apsorpcije u glukuronide tetrahidrokurkumina i heksahidrokurkumina. Daljna studija je izvedena na jetri kako bi se odredila priroda metabolita kurkumina. Prema njoj, kurkumin se prvo transformira pomoću reduktaza u dihidrokurkumin i tetrahidrokurkumin, a oni se biotransformiraju u monoglukuronidne konjugate; dihidrokurkumin - glukuronid i tetrahidrokurkumin - glukuronid djelovanjem  $\beta$  - glukuronidaze. (Pan, 1999) Navedene biotransformacije su prikazane na **Slici 6**. Metabolizam u jetri može generirati kurkumin glukuronide i kurkumin sulfate ili reducirane molekule kao što je heksahidrokurkumin. (Ireson, 2002) Za neke od formulacija kurkumina poboljšane oralne bioraspodjelivosti postoji mogućnost i za smanjenje stope metabolizma. (Nelson, 2017)



**Slika 6.** Metaboliti kurkumina (Pulido - Moran, 2016)

#### **1.5.4. Eliminacija**

Male količine kurkumina mogu se apsorbirati i izlučivati nepromijenjene ili se ne apsorbiraju već se izlučuju iz organizma fecesom. Metabolizirani kurkumin se uglavnom izlučuje u urinu kao glukuronidni i sulfatni konjugat. (Nelson, 2017)

Eliminacija metabolita kurkumina ovisi o putu primjene. Kod oralne primjene 75% metabolita kurkumina je detektirano u fecesu. Kod intraperitonealne primjene 73% metabolita kurkumina je pronađeno u fecesu te oko 11% u urinu. (Pulido - Moran, 2016)

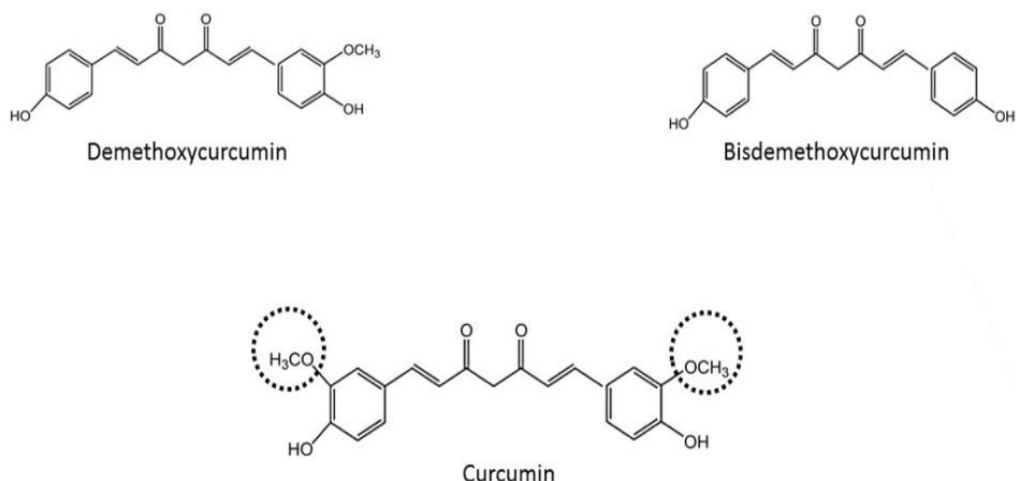
#### **1.5.5. Toksičnost**

Kurkumin pokazuje utjecaj na aktivnost enzima kao što su naprimjer hERG kanali, citokrom P450 i glutation S - transferaza. Inhibicija hERG kanala povezana je s kardiotoksičnosti, inhibicija citokroma P450 (CYP450) i glutation S - transferaze (GST) može dovesti do smanjene detoksikacije i potencijalne toksične lijek – lijek interakcije. Osim toga, kurkumin je pokazao svojstvo kelatora željeza in vivo, uzrokujući deficit željeza kod miševa koji su hranjeni hranom siromašnom željezom. To upućuje na to da kurkumin ima potencijal da utječe na metabolizam željeza, osobito kod osoba s prethodno postojećim statusom suboptimalnog željeza. Kurkumin je ujedno pokazao citotoksičnost protiv stanica karcinoma i normalnih ljudskih limfocita što bi moglo biti terapijski korisno. Citotoksičnost kurkumina na zdravim staničnim linijama nije dokazana. (Nelson, 2017)

### **1.6. Farmakodinamika**

Prema dosadašnjim istraživanjima dokazano je da je većina učinaka kurkume uvjetovana prisutnošću kurkumina. Najviše je istražen terapijski potencijal u terapiji dijabetesa, alergija, artritisa, Alzheimerove bolesti ali i nekih drugih kroničnih bolesti. Prema strukturi, daje se zaključiti da je metoksi skupina na fenilnom prstenu bitna za povoljne farmakološke učinke. (Pulido - Moran, 2016)





**Slika 7.** Kemijska struktura kurkuminoida. (metoksi skupina kurkumina je označena iscrtanom linijom) (Pulido - Moran, 2016)

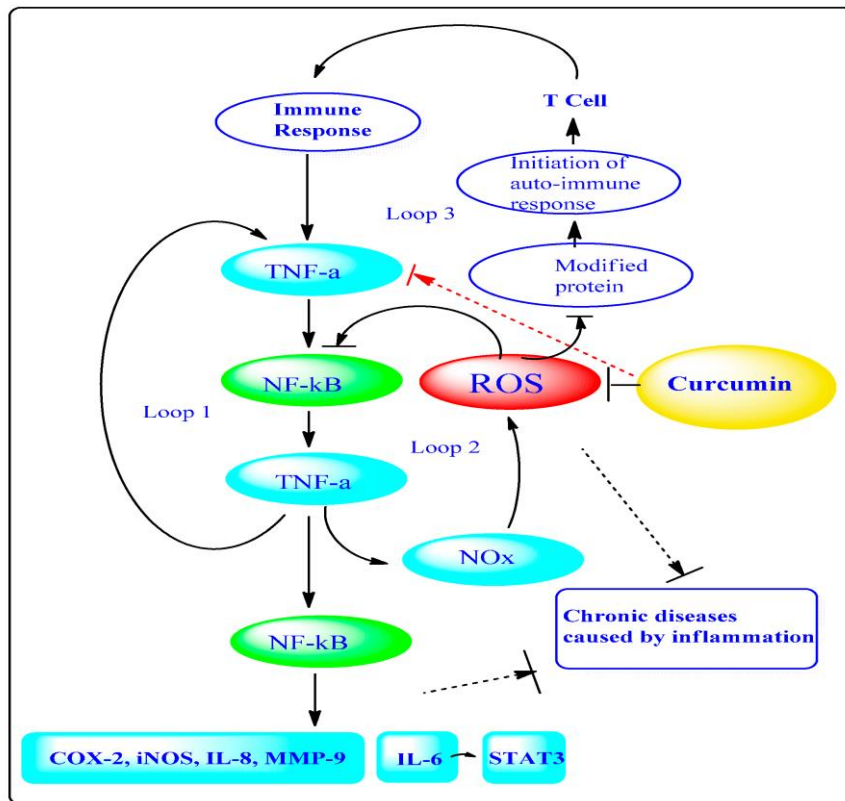
#### 1.6.1. Kurkumin i upala

Upala je povezana s promjenama signalnih putova, što rezultira povećanim razinama upalnih molekula, lipidnih peroksida i slobodnih radikala. Oksidativni stres je povezan s patofiziologijom mnogih kroničnih upalnih i degenerativnih poremećaja, a definira se kao naravnoteža između proizvodnje i eliminacije reaktivnih kisikovih spojeva (ROS) što uzrokuje oštećenje biomolekula i stanica. (He i sur., 2015)

Reaktivni kisikovi spojevi (ROS) moduliraju ekspresiju puteva nuklearnog faktora- $\kappa\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ) i faktora nekroze tumora alfa (TNF- $\alpha$ ) koji igraju središnju ulogu u upalnom odgovoru. Kurkumin je u stanju smanjiti upalu interakcijom s upalnim procesima. (Pulido - Moran, 2016)

Shematski prikaz (**Slika 8.**) ukazuje na tri petlje uključene u razvoj upale, gdje petlja 1 prikazuje petlju pozitivne povratne sprege NF- $\kappa$ B-TNF- $\alpha$ , a petlja 2 prikazuje redoks osjetljivu petlju koja se odvija između ROS-NF- $\kappa$ B-TNF- $\alpha$ . Obje se petlje mogu blokirati pomoću antioksidansa koji izravno ili putem NF- $\kappa$ B uklanja hidroksilne radikale. Dodatno, modificirani proteini pomoću ROS- a mogu generirati petlju 3 koja može potaknuti autoimuni odgovor odovođenjem natrag u petlje 1 i 2. Kurkumin može inhibirati proupalne putove i blokirati proizvodnju TNF- $\alpha$  i stanične signalizacije posredovane TNF-om u različitim vrstama stanica te djelovati kao blokator TNF- $\alpha$ . (He i sur., 2015)

In vitro i in vivo studije su dokazale da kurkumin modulira ekspresiju TNF $\alpha$  - inhibicijom p300 / CREB-specifične acetiltransferaze, što dovodi do represije acetilacije histon / nehistonskih proteina i stoga represije transkripcije. (Gupta, 2014)



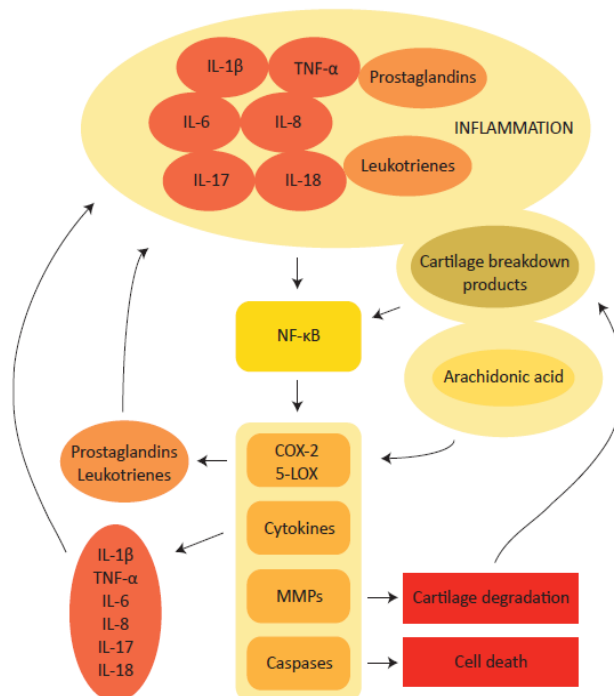
**Slika 8.** Shematski prikaz veze između ROS, kronične upalne bolesi i antioksidativne aktivnosti kurkumina.(He i sur., 2015)

Kurkumin zahvaljujući kemijskoj strukturi može djelovati kao prirodni hvatač slobodnih radikala. (He i sur., 2015) Kurkumin također inhibira upalne citokine, kao što su interleukini (IL), kemokini te upalne enzime kao što su ciklooksigenaza - 2 (COX - 2) i inducirajuća sintaza dušičnog oksida (iNOS). (Pulido - Moran, 2016)

Kurkumin inhibira IκB kinaze izazivajući NF-κβ inhibiciju. (Singh,1995.) NF-κβ je primarni faktor transkripcije uključen u početak upalnih procesa. (Gupta, 2014)

### 1.6.2. Kurkumin i osteoarthritis

Kurkumin kao protuupalni i antioksidativni spoj posjeduje antireumatska i anti-artritična svojstva. Kod artritisa, kurkumin može djelovanjem na apoptotične faktore inhibirati rast sinovijalnih fibroblasta. Kurkumin također sprječava upalni odgovor u sinovijalnim fibroblastima inhibiranjem sinteze prostaglandina E2 (PGE2) zbog COX - 2 supresije. (Pulido - Moran, 2016) te inhibira produkciju lipooksigenaze (LOX). Također, kurkumin snizuje produkciju matriksnih metaloproteinaza (MMP), enzima koji uzrokuju degeneraciju hrskavice, u upaljenom tkivu pa je posljedično usporena degradacija hrskavice. Ključni mehanizam pomoću kojeg kurkumin ostvaruje navedene učinke je upravo inhibicija transkripcijskog faktora NF- $\kappa$ B koji se aktivira pomoću faktora upale kao što su TNF- $\alpha$  i IL-1 $\beta$ , mehaničkog stresa ili razgradnim produktima hrskavice. Djelujući na NF- $\kappa$ B aktivnost, kurkumin može inhibirati proizvodnju upalnih faktora TNF- $\alpha$  i IL-1 $\beta$  te inhibirati degradaciju hrskavice inducirane matriksnim metaloproteinazama. Navedeni učinci kurkumina su prikazani na **slici 9**. (<https://www.movingwithoutpain.com/curcumin/>)



**Slika 9.** Shematski prikaz procesa kod osteoartritisa u kojima kurkumin ima potencijal djelovanja. (<https://www.movingwithoutpain.com/curcumin/>)

## 1.7. Osteoartritis

Osteoartritis (artroza, degenerativni artritis, degenerativna bolest zglobova) je kronična bolest zglobova obilježena degeneracijom zglobne hrskavice i okolne kosti što može uzrokovati bol i ukočenost, a zahvaća ljude srednje i starije dobi. Žene su više zahvaćene, a bolest se javlja nešto ranije kod muškaraca. (<http://www.msd-prirucnici.placebo.hr> )



**Slika 10.** Prikaz hrskavice u koljenskom zdravom zglobu i zglobu kod osteoartritisa (<https://www.vasezdravlje.com/printable/izdanje/clanak/2383/>)

### 1.7.1. Osnovne značajke osteoartritisa

Osteoartritis se može podijeliti na primarni (idiopatski) čiji uzrok nije poznat, i sekundarni kojeg uzrokuje neka druga bolest kao što je Paget - ova bolest, infekcija, deformitet, ozljeda ili pretjerano korištenje zgloba. (<http://www.msd-prirucnici.placebo.hr>) Liječnici postavljaju dijagnozu osteoartritisa temeljem kliničkog pregleda, te prisutnih znakova i simptoma. Rendgensko snimanje se koristi za potvrdu dijagnoze.

Rizični faktori za osteoartritis su godine, pretilost, sportske ozljede te genetika. Neki ljudi mogu biti rođeni sa defektnom hrskavicom ili sa malim defektima u načinu na

koji su spojeni zglobovi. Starenjem ti defekti mogu uzrokovati rano uništavanje hrskavice u zglobu zbog trljanja kosti jedna o drugu. (<https://www.plivazdravlje.hr>)

Osteoartritis vjerojatno započinje s nenormalnim promjenama stanica koje stvaraju sastojke hrskavice, kao što su kolagen (otporan, fibrozni protein u vezivnom tkivu) i proteoglikani (tvari koje hrskavici daju elastičnost). Također, hrskavica može previše rasti ili se stanjivati, pa se na površini pojavljuju napukline. Male šupljine koje nastaju u kosti ispod hrskavice oslabljuju kost. Kost može zadebljati na krajevima oblikujući šiljke, osteofiti, koji su vidljivi i moguće ih je opipati. Osteofiti mogu ometati normalnu funkciju zgloba uzrokujući bol. Inače glatka, klizava površina hrskavice postaje gruba i izbrazdana, pa se kretanje u zglobu ne vrše više glatko. Svi dijelovi zgloba - kost, zglobna čahura (vezivno tkivo koje obavlja zglob), tetive i hrskavica - propadaju na različite načine, mijenjajući zglob. (<http://www.msd-prirucnici.placebo.hr>)

### 1.7.2. Simptomi osteoartritisa

Simptomi se razvijaju postupno pogađajući na početku samo jedan ili nekoliko zglobova. Nakon pojave simptoma bolest najčešće sporo napreduje uzrokujući određeni stupanj nesposobnosti (invalidnosti). (<http://www.msd-prirucnici.placebo.hr>). Simptomi su: bol u zglobovima za vrijeme ili poslije kretanja, neugoda u zglobu prije ili za vrijeme promjene vremena, oticanje i ukočenost zglobova nakon kretanja, koštane izbočine (Heberdenovi čvorovi) te gubitak fleksibilnosti zgloba. (<https://www.plivazdravlje.hr>)

Tipično zahvaćena područja su:

- **Prsti** - koštani čvorovi mogu povećati zglobove na prstima stvarajući kvрге koje utječu na pokretljivost zglobova.
- **Kralježnica** - izlizivanje diskova između kralježaka može uzrokovati bol u leđima i vratu te ukočenost.
- **Zglobovi koji djeluju kao uporišta težine** - kukovi, koljena i stopala su najosjetljiviji. Razvija se kronična bol i neugoda te oticanje u koljenima. (<https://www.plivazdravlje.hr>)

### 1.7.3. Liječenje osteoartritisa

Lijek za osteoartritis ne postoji stoga je liječenje simptomatsko. Terapijom se nastoji reducirati bol te povećati opseg kretanja putem sljedećih metoda:

- Fizička aktivnost

Vježbe snage jačaju mišiće oko artritičnih zglobova, olakšavajući teret i smanjujući bol. Vježbe pokreta poboljšavaju fleksibilnost zglobova i smanjuju krutost. Aerobne vježbe poboljšavaju izdržljivost i smanjuju višak tjelesne mase

- Mršavljenje

Višak tjelesne mase opterećuje zglobove pa gubitak mase može smanjiti bol i ograničiti daljnje oštećenje zglobova.

- Rastezanje zglobova

Može poboljšati fleksibilnost, smanjiti ukočenost i bol.

- Farmakološke mjere

Primjenjive kao tablete, sirupi, kreme i losioni te intraartikularne injekcije.

1. Analgetici – paracetamol, opiodi, tramadol
2. Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) – acetilsalicilna kiselina, ibuprofen, naproksen, celekoksib

Nedostatak terapije NSAID-om je kontraindiciranost kod nekih pacijenata radi nuspojava koje se manifestiraju na gastrointestinalnom sustavu kao što su dispepsija, ulceracija, krvarenje gornjeg dijela GIT-a te perforacije želuca i duodenuma. (Kuptniratsaikul i sur., 2014)

3. Kortikosteroidi – snažni protuupalni lijekovi primjenjivi oralno ili intraartikularno

Injekcija tekućeg kortizona u zglob može olakšati bol i oticanje, no opetovana injekcija u isti zglob može oštetiti zglob.

4. Hijaluronska kiselina – smanjuje opterećenje zgloba i djeluje kao lubrikant, primjenjiva intraartikularno

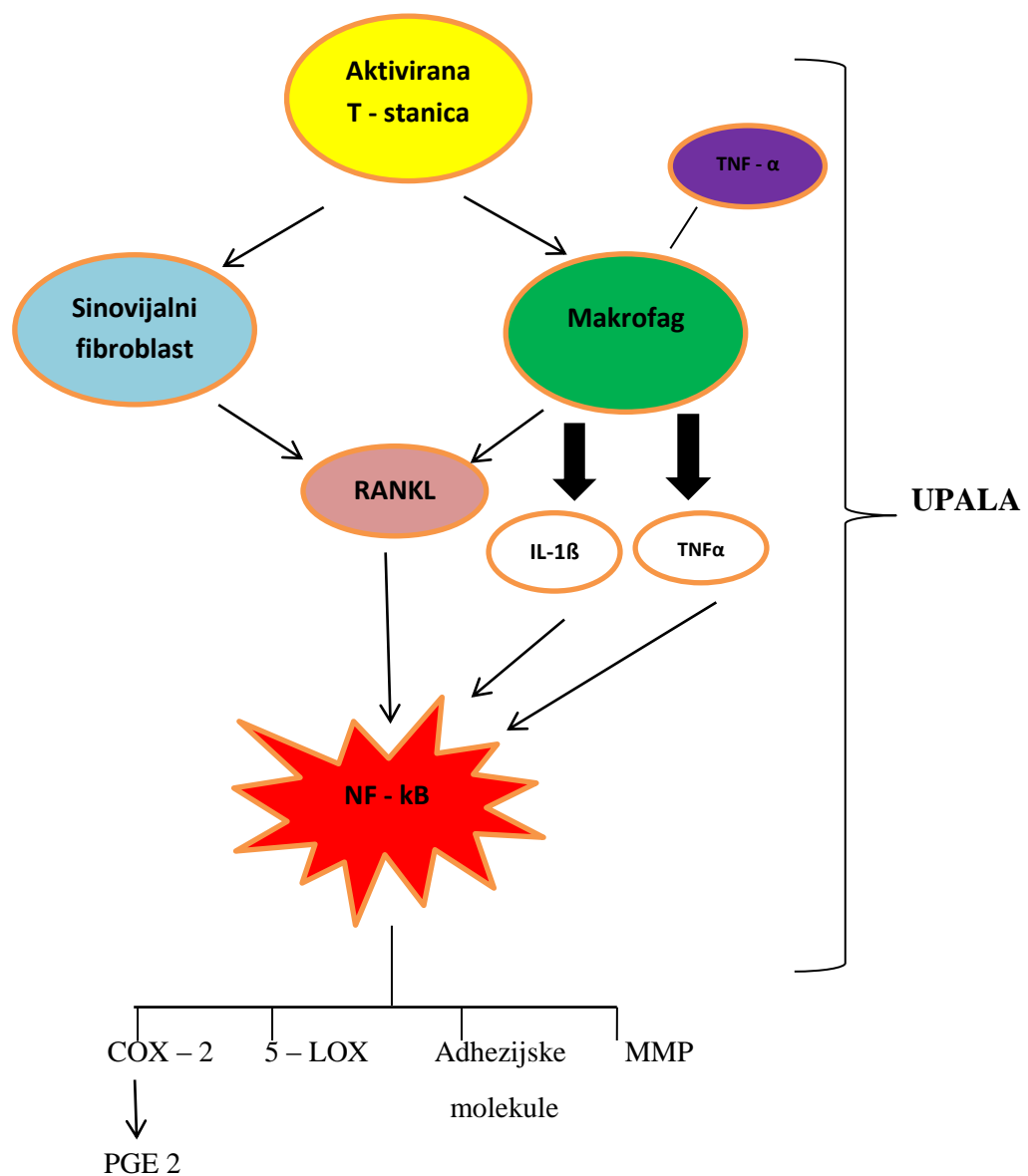
- Fizikalna terapija
- Ortopedska pomagala – štapovi, štake, hodalice.
- Prirodna i alternativna terapija – nutraceutici, akupunktura, akupresura, masaža i tehnike relaksacije.
- Operacija – popravak ili zamjena oštećenog zgloba kada druge metode nekirurškog liječenja nisu zadovoljavajuće

(<https://www.arthritis.org> , <https://www.plivazdravlje.hr>)

#### **1.7.4. Patofiziologija osteoartritisa**

Pojava osteoartritisa je kombinacija genetičkih, metaboličkih, biokemijskih i biomehaničkih čimbenika. Osteoartritis karakterizira degradacija zglobne hrskavice, modifikacija subhondralne kosti i upala sinovijalne membrane. Osteoartritis je bolest koja proizlazi iz neravnoteže aktivnosti proupalnih citokina (npr. faktor nekroze tumora i interleukina-1b) povećane ekspresije adhezijskih molekula i matriksnih metaloproteinaza i hiperproliferacije sinovijalnih fibroblasta u odnosu na ekspresiju protuupalnih čimbenika. (Khanna i sur., 2007)

Svi proupalni čimbenici regulirani su aktivacijom čimbenika transkripcije nuklearnog faktora-kB. Prema tome, spojevi koji smanjuju ekspresiju faktora nekroze tumora, interleukina-1b, ciklooksigenaze-2, lipooksigenaze, matriksne metaloproteinaze ili adhezijske molekule, ili smanjuju aktivaciju NF-kB, imaju potencijal u terapiji artritisa. Stanična signalna mreža upalnog odgovora kod artritisa je prikazana na **slici 11**. Uloga upalnih citokina kao što su TNF- $\alpha$ , interleukin (IL) - 1b, IL-6 i kemokina; upalnih enzima kao što je ciklooksigenaza (COX) -2, 5-lipoksigenaza (5-LOX) i matriksna metaloproteinaza (MMP) -9; i adhezijskih molekula u patogenezi artritisa je dobro dokumentirana. Gotovo svi upalni medijatori kod artritisa su regulirani transkripcijskim faktorom (NF-kB). (Khanna i sur., 2007)



**Slika 11.** Stanična signalna mreža upalnog odgovora kod artritisa (prema Khanna i sur., 2007)



## **2. OBRAZLOŽENJE TEME**

---

Kurkuma je kod nas donedavno bila poznata tek kao egzotični začim koji jelima daje boju i specifičan okus. Biljka je tradicionalne kineske i indijske medicine prepoznata još prije 4000 godina te je u istočnjačkoj medicini korištena za liječenje raznih patoloških stanja. Moderna zapadna medicina donedavno nije pretjerano cijenila niti poticala terapijsku primjenu sastavnica iz bilja. Danas, zbog zasićenja tržišta sintetičkim lijekovima, ponovno raste interes za istraživanjem terapijske primjene biljnih sastavnica u prevenciji i terapiji brojnih oboljenja.

Cilj ovog diplomskog rada je prikazati pregled trenutnih saznanja o učinkovitosti i sigurnosti primjene kurkume i njene glavne aktivne sastavnice, kurkumina u terapiji osteoartritisa.

Sistematski prikaz rezultata do sada provedenih kliničkih studija dati će značajni doprinos definiranju optimalnih terapijskih smjernica za primjenu kurkumina u osteoartritisu u smislu odabira preparata, doziranja i trajanja terapije te na taj način unaprijediti ljekarničku skrb pacijenata oboljelih od te bolesti.

### **3. MATERIJALI I METODE**

---

U ovom teorijskom diplomskom radu korištena je stručna i znanstvena literatura vezana uz biljku kurkuma i njezinu aktivnu sastavnicu kurkumin. Literaturni podaci odnose se na rezultate studija djelovanja kurkume (kurkumina) i potencijalnu medicinsku primjenu kod ljudi sa osteoartritisom. Korištena literatura rezultat je pretraživanja bibliografskih baza podataka PubMed i ScienceDirect, prema ključnim riječima (i njihovim kombinacijama): *curcuma*, *turmeric*, *curcumin*, *curcuminoids*, *osteoarthritis*, *arthritis*, *inflammation*, *bioavailability*, *nutraceutic* te drugih dostupnih znanstvenih knjiga i članaka. Nakon inicijalnog probira, za pisanje diplomskog rada odabrane su samo kliničke studije koje su istraživale terapijsku učinkovitost kurkumina u terapiji osteoartritisa dok su ostale kliničke studije, pregledni radovi, studije koje se bave molekularnim mehanizmima djelovanja kurkumina, studije na animalnim modelima i in vitro studije učinkovitosti kurkumina isključene iz ovog istraživanja.

## **4. REZULTATI I RASPRAVA**

---

## **4.1. Osteoartritis i kurkumin**

Nutraceutici nisu dio smjernica za liječenje iako imaju visok potencijal u liječenju osteoartritisa zbog dobrog sigurnosnog profila i potencijalne učinkovitosti. Pojam „nutraceutik“ je kombinacija riječi prehrana i farmaceutika koja definira hranu ili prehrambene proizvode koji pružaju zdravstvene i medicinske prednosti, uključujući prevenciju i liječenje. (Henroitin i sur., 2013)

Osnovna prednost primjene takvih proizvoda je njihova sigurnost odnosno činjenica da u uobičajenim režimima doziranja ne pokazuju štetne učinke. Tako je i kurkumin molekula pleiotropnih učinaka s odličnim sigurnosnim profilom te postoje dokazi o njenoj potentnosti u upalnim bolestima. Iako ima veliki potencijal za liječenje osteoartritisa kao jedne od najčešćih reumatskih bolesti, prirodni kurkumin ima ograničenu terapijsku učinkovitost zbog slabe topljivosti i niske bioraspoloživosti (Henroitin i sur., 2013).

## **4.2. Kliničke studije**

Broj kvalitetnih kliničkih studija terapijske primjene kurkumina kod pacijenata s osteoartritisom vrlo je malen. U nastavku rada biti će prikazani rezultati recentnih kliničkih studija s ciljem procjene učinkovitosti i sigurnosti terapijske primjene kurkume u osteoartritisu.

### **4.2.1. Placebo-kontrolirana klinička studija učinkovitosti Theracurmina®**

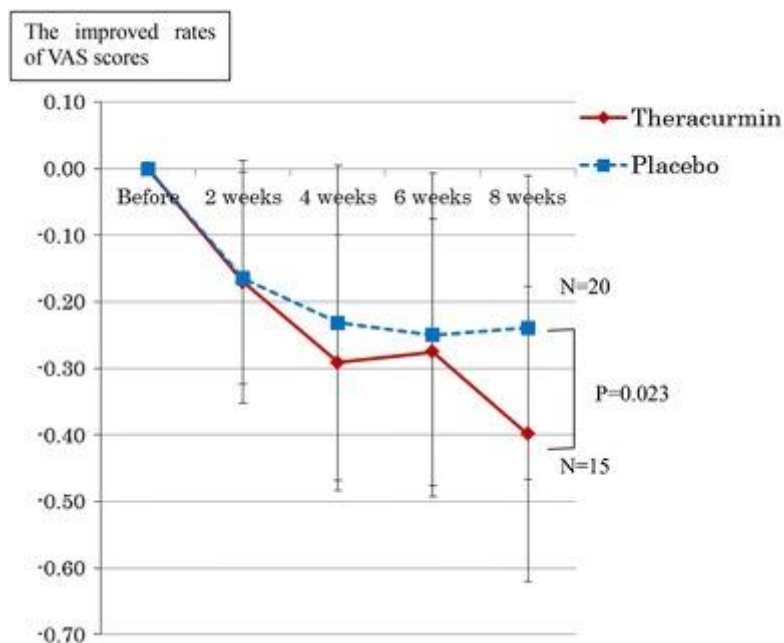
U ovoj kliničkoj studiji Nakagawe i suradnika (2014) istraživana je klinička učinkovitost oralne primjene kurkumina u obliku vodotopljive formulacije povećane bioraspoloživosti (Theracurmin®). Nakon oralne primjene ove formulacije kurkumina kod zdravih dobrovoljaca površina ispod krivulje (AUC) je bila 27 puta veća nego kod kurkumina u prahu. U kliničkoj studiji Nakagawe i sur. (2014) Theracurmin® je primijenjen per os u dozi od 180 mg dnevno kroz 8 tjedana.

Studija je randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano kliničko istraživanje s dvije skupine pacijenata s osteoartritisom: Theracurmin® i placebo. U studiji je sudjelovalo 50 pacijenata starijih od 40 sa srednje teškim osteoartritisom koljena. Kriteriji za isključene iz studije su bile prethodne operacije koljena, liječenje injekcijom u koljeno tijekom studije, injekcije steroida u koljeno unutar 2 mjeseca prije studije ili općenito primjena steroida unutar 4 tjedna prije studije. U slučaju potrebe za analgetikom tijekom studije, propisan je oralni celekoksib, 2 tablete dnevno (10 0mg po piluli). Theracurmin® i placebo primjenjivani su oralno dva puta dnevno tijekom 8 tjedana. Ispitanici Theracurmin grupe su uzimali 6 kapsula Theracurmina dnevno (180mg kurkumina), a ispitanici placebo grupe 6 placebo kapsula dnevno. Kapsule placeba su izrađene od škroba, dekstrina i maltoze. Jačina simptoma bolesti kod pacijenata su utvrđena je na početku istraživanja i praćena tijekom trajanja suplementacije prema sljedećim kriterijima:

1. Japanska mjera osteoartritisa koljena (JKOM)
2. Vizualna analogna skala boli koljena (VAS) uključena u JKOM i sustav bodovanja japanske ortopedске udruge (JOA)

JKOM se sastoji od 25 pitanja podijeljenih u 4 podkategorije- bol i ukočenost, stanje u svakodnevnom životu, opće aktivnosti i zdravstveni uvjeti- za samovrednovanje pacijenata te se temelji na međunarodnoj klasifikaciji funkcionalne invalidnosti i zdravlja Svjetske zdravstvene organizacije (WHO). JOA skala procjenjuje 4 elementa: sposobnost hoda (30 bodova), sposobnost penjanja i spuštanja niz stepenice (25 bodova), opseg kretanja (35 bodova) te oticanje zgloba (10 bodova). Svaki zglob koljena može postići maksimalno 100 bodova na JOA skali. Procijenjeni su JKOM, VAS i JOA rezultati, nuspojave i broj primijenjenih tableta celekoksiba.

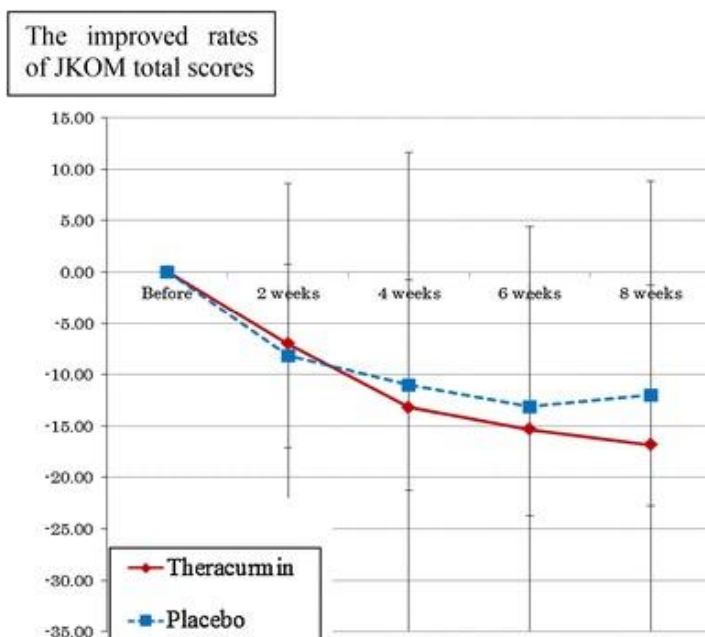
Na početku ispitivanja većina ispitanika je imala osteoartritis II stupnja. Nakon 8 tjedana suplementacije u obje skupine VAS kriterij je značajno poboljšán, ali je poboljšanje bilo značajno veće u skupini pacijenata suplementiranoj Theracurmin®. Statistički značajne razlike između tretirane i placebo skupine pacijenata nisu utvrđene kod pacijenata s niskim stupnjem boli gdje je početni VAS bio 0,15 ili niže (**slika 12**).



**Slika 12.** Promjena VAS indeksa u dvije skupine pacijenata prikazana je kao srednja vrijednost  $\pm$  SD. Osim kod bolesnika s početnim VAS indeksom 0,15 ili manje, poboljšanje VAS indeksa bilo je značajno veće u Theracurmin® skupini u odnosu na placebo ( $P=0.023$ ).

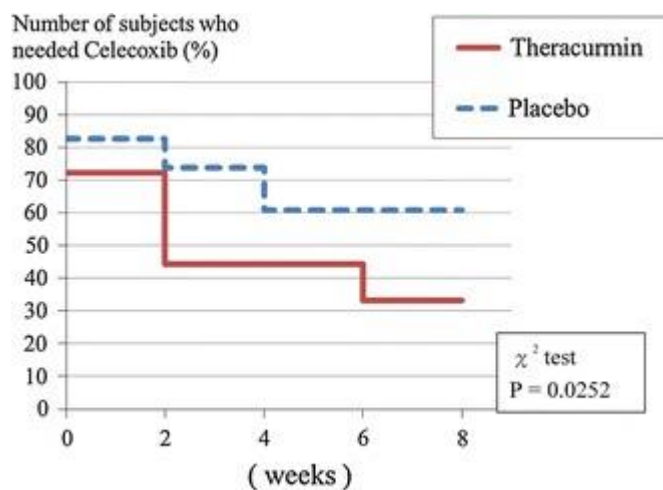
Nije bilo statistički značajnih razlika u rezultatima JKOM indeksa između skupina, no ukupni rezultat JKOM indeksa je bio veći u Theracurmin® skupini (**Slika 13.**), posebno u periodu od 6.-8.tjedna. Nisu utvrđene statistički značajne razlike JOA indeksa između skupina. (Nakagawa i sur., 2014.)





**Slika 13.** Poboljšani ukupni rezultati JKOM indeksa za obje skupine prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  SD.

Kako je prikazano na **slici 14.**, potreba za NSAID lijekovima je bila značajno smanjena u Theracurmin® skupini, ali tek tijekom 8.tjedna suplementacije.



**Slika 14.** Potreba za NSAID lijekovima u obje skupine. U 8. tjednu je udio pacijenata s potrebom za celekoksibom bila manja u Theracurmin® skupini. (P=0.0252)

Na početku studije te nakon 8 tjedana suplementacije napravljena je analiza biokemijskih parametara u krvi ispitanika kako bi se utvrdila sigurnost primjene preparata. Nisu utvrđene značajne razlike u rezultatima na početku i na kraju ispitivanja te nisu zabilježene ozbiljne nuspojave niti u jednoj skupini tijekom studije. (Nakagawa i sur., 2014)

Zaključno, VAS indeks značajno je poboljšán u skupini pacijenata tretiranih Theracurminom® s početnim vrijednostima VAS > 0,15. Ista tendencija je vidljiva u ukupnim rezultatima JKOM-a te u smanjenoj potrebi za celekoksibom. Rezultati su u skladu sa podacima objavljenim u studiji Lev-Ari i suradnika (2006) o sinergističkom učinku celekoksiba i kurkumina koja je rezultirala inhibicijom rasta sinovijalnih adherentnih stanica kod osteoartritisa, vjerojatno mehanizmom koji je uključivao inhibiciju COX-2 aktivnosti. Tu pretpostavku možemo translirati i na ovu studiju ako uzmemo u obzir da su pacijenti do početka studije primjenjivali celekoksib i Theracurmin.

Nedostaci studije su mali broj ispitanika (n= 50) i kratko trajanje studije (8 tjedana). (Nakagawa i sur., 2014)

#### **4.2.2. Učinak Flexofytol®-a na upalu i bol kod pacijenata s osteoartritisom koljena**

Nekontrolirano kliničko ispitivanje Henrotina i suradnika (2014) provedeno s ciljem procjene učinka formulacije kurkumina poboljšane bioraspoloživosti Flexofytol® kod pacijenata s osteoartritisom koljena prateći serumske razine specifičnih biomarkera osteoartritisa (razgradni produkti kolagena) i procjenu boli.

U studiji je sudjelovalo 22 pacijenata (7 muškaraca (31,8%) i 15 žena (68,2%)) s osteoartritisom koljena II i III stupnja od čega je njih 20 završilo studiju.

Pacijenti su dnevno uzimali po 3 kapsule Flexofytol®-a dva puta dnevno tijekom 3 mjeseca. Jedna kapsula je sadržavala 42 mg kurkumina pomiješanog s polisorbatom (ukupna dnevna doza bila je 252 mg).

Procjena boli utvrđena je nakon 7, 14, 28 i 84 dana liječenja. Serumske razine Coll-2-1, Coll-2-1NO<sub>2</sub>, Fib3-1, Fib3-2, CRP, CTX-II i MPO određene su prije početka

studije te poslije 14 i 84 dana liječenja. Kurkumin je značajno smanjio serumske razine Coll2-1 ( $p = 0.002$ ) kod svih pacijenata, a došlo je i do manjeg smanjenja CRP-a. Kod ostalih biomarkera nije primjećena značajna razlika (**Tablica 1**).

**Tablica 1.** Serumske razine specifičnih biomarkera osteoartritisa praćenih tijekom studije

	Coll2-1 (nmol/L)	Coll2-1 NO <sub>2</sub> (nmol/L)	Fib3-1 (pmol/L)	Fib3-2 (pmol/L)	CRP (mg/L)	Cartilaps (ng/L)	MPO (μg/L)
V 1	302.21 ± 53. 78	0.71 ± 0.18	707.05 ± 178. 79	580.58 ± 103. 09	10.42 ± 30. 27	11.81 ± 7. 98	27.20 ± 29. 05
V 3	315.37 ± 62. 35	0.77 ± 0.20	736.05 ± 157. 16	600.90 ± 86.0 4	3.82 ± 3.29	12.12 ± 5. 98	20.46 ± 13. 15
V 5	257.84 ± 52. 78	0.80 ± 0.24	765.20 ± 261. 90	636.74 ± 119. 73	3.10 ± 2.40	13.17 ± 4. 96	21.96 ± 14. 65
	$P = 0.002^*$						

\* p vrijednost u odnosu na V1. V1: prvi posjet, u vrijeme selekcije; V3: posjet nakon 14 dana terapije; V5: posjet nakon 84 dana terapije

Bol tijekom posljednja 24 sata i procjena aktivnosti bolesnika od strane bolesnika je ocijenjena pomoću vizualne analogne ljestvice (VAS) i smanjena je u prosjeku za manje značajnih 22% vjerojatno zbog varijabilnosti odgovora. Ipak, zapaženo je značajno smanjenje aktivnosti bolesti od strane bolesnika između V1 i V5 ( $P = 0.0047$ ) (**Tablica 2**)

**Tablica 2.** Prikaz boli pacijenata tijekom posljednja 24 sata ocijenjena pomoću VAS i procjena aktivnosti bolesti od strane bolesnika

	N	Bol (VAS)	P vrijednost	Aktivnost bolesti	P vrijednost
V1	22	49.41 ± 24.94	Ns	60.00 ± 22.67	ns
V2	22	50.95 ± 23.85	Ns	58.32 ± 20.37	ns
V3	21	44.52 ± 27.41	Ns	48.71 ± 27.37	ns
V4	20	42.20 ± 26.33	Ns	42.70 ± 25.82	ns
V5	20	39.20 ± 28.96	Ns	38.85 ± 27.66	0.0047*

\*p vrijednost u odnosu na V1. V1: prvi posjet, u vrijeme selekcije; V2: posjet nakon 7 dana terapije; V3: posjet nakon 14 dana terapije; V4: posjet nakon 28 dana terapije; V5: posjet nakon 84 dana terapije. (Henrotin i sur., 2014)

Iz rezultata studije može se zaključiti da je suplementacija Flexofytol®-om povezana sa smanjenjem razina specifičnog biomarkera za osteoartritis i poboljšanjem stupnja bolesti od strane pacijenta. In vitro, kurkumin inhibira proupalne citokine i prostanoide te metaloproteaze matriksa hondrocitima. Kurkumin je u stanju promicati hondrogenezu i blokirati djelovanje i proizvodnju faktora tumor nekroze (TNF). Coll2-1 i njegov nitratni oblik, Coll2-1 NO<sub>2</sub>, su specifični biomarkeri OA. Coll2-1, peptid kolagena tipa II, je jedini biomarker koji je bio pod utjecajem kurkumina. Možemo pretpostaviti da kurkumin može smanjiti degradaciju matriksa hrskavice. Tome u prilog ide in vitro studija koja pokazuje da kurkumin inhibira proizvodnju MMP-9 hondrocitima. (Henrotin i sur., 2014)

Stupanj boli i serumske razine CRP-a su se smanjile tijekom trajanja terapije, no zbog varijabilnosti u odgovoru, nije pokazan značajan rezultat. (Henrotin i sur., 2014)

#### **4.2.3. Usporedba učinkovitosti ekstrakta kurkume i ibuprofena u pacijenata s osteoartritisom koljena**

U dvostruko slijepoj randomiziranoj studiji Kuptniratsaikula i suradnika (2014) istraživana je terapijska učinkovitost kurkumina s ciljem određivanja učinkovitosti i sigurnosti primjene 1500 mg dnevno ekstrakta kurkume (*Curcuma domestica*) u smanjenju boli i poboljšanju funkcionalnosti zgloba u usporedbi s 1200 mg dnevno ibuprofena. Ekstrakt biljke *Curcuma domestica* sadržavao je 75-85% kukurminoida (kurkumin, demethoksikurkumin i bisdemetoksikurkumin), a ukupna količina kurkumina u dnevnoj dozi ekstrakta bila je oko 250 mg.

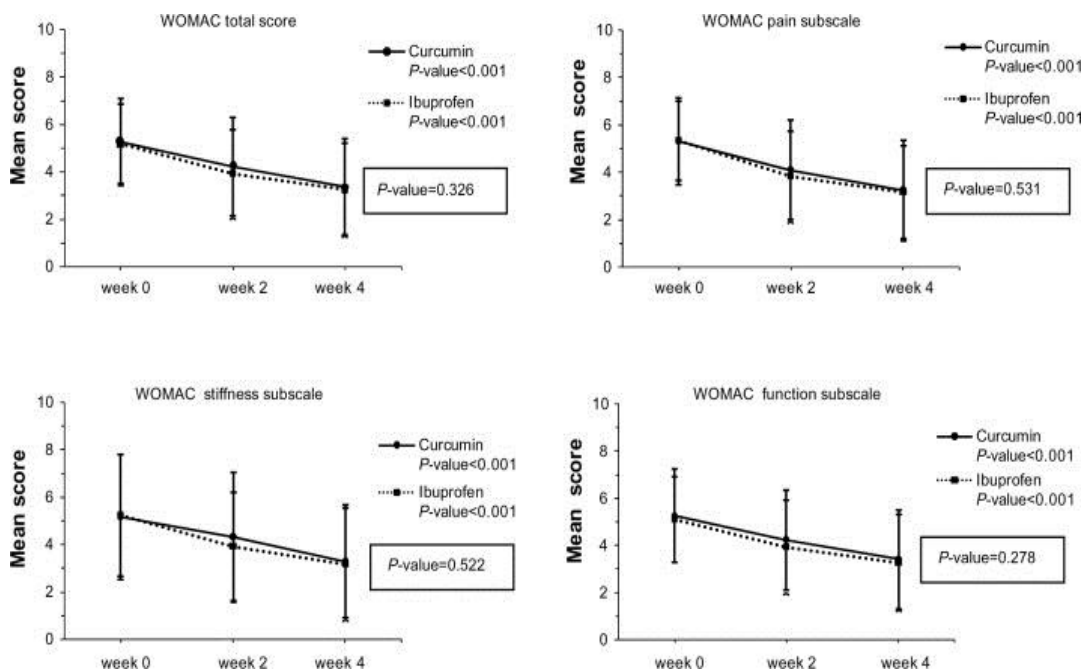
U studiju su uključeni pacijenti s osteoartritisom koljena s ocjenom  $\geq 5$  od 10 na ljestvici boli koljena te starosti  $\geq 50$  godina. Studija je provedena na ukupno 367 pacijenata s osteoartritisom koljena. Ispitanici su randomizirani u dvije skupine koje su primale ibuprofen 1200 mg dnevno (182 pacijenata) ili ekstrakt kurkume u dozi od 1500 mg dnevno (185 pacijenta) tijekom 4 tjedna.

Režim doziranja ekstrakta kurkume je bio 2 kapsule nakon obroka 3 puta dnevno tijekom 4 tjedna. Rezultati suplementacije/farmakoterapije mjereni su u 2. i 4. tjednu, gdje se ocjenjivao WOMAC i hod od 6 minuta. WOMAC rezultati se sastoje od tri podskale: WOMAC boli, WOMAC krutosti i WOMAC funkcije. Svaka je ljestvica u rasponu od 0 do 10 gdje viši rezultat predstavlja više boli, više krutosti ili lošiju funkciju koljena. (Kuptniratsaikul i sur., 2014)

Sve WOMAC vrijednosti su značajno poboljšane u obje skupine nakon 4 tjedna suplementacije (slika 12, tablica 1). Vrijednosti WOMAC-a u 4. tjednu u skupini tretiranoj ekstraktom kurkume su bile usporedive s onima skupine tretirane ibuprofenom ( $P = 0,010$ ,  $P = 0,018$  i  $P = 0,010$ ) osim WOMAC-a krutosti zgloba ( $P = 0,060$ ).

Broj ispitanika s nuspojavama nije bio značajno različit između dvije skupine (35,7% ibuprofen i 29,7% u skupini ekstrakta *C. Domestica*,  $P = 0,222$ ). Najčešće prijavljene nuspojave bile su: dispepsija, bolovi u trbuhu, mučnina, slaba stolica i bolni edem.

Broj slučajeva pojave abdominalne boli je bio znatno veći u skupini tretiranoj ibuprofenom nego u skupini tretiranoj ekstraktom kurkume ( $P=0,046$ ). Većina ispitanika (96%-97%) je bilo zadovoljno liječenjem. (Kuptniratsaikul i sur., 2014)



**Slika 15.** Promjene vrijednosti ukupnog WOMACA, WOMAC boli, WOMAC krutosti i WOMAC funkcije u tjednu 0, 2 i 4 za obje skupine. Usporedba rezultata unutar skupine pokazala je smanjenje vrijednosti u obje skupine što znači poboljšanje od početnih rezultata ( $P < 0,001$ ). Usporedba među skupinama nije pokazala nikakve razlike u WOMAC rezultatima ( $P=0,326, P=0,531, P=0,522, P=0,278$ ) za ukupni WOMAC, WOMAC boli, krutosti i funkcije. (Kuptniratsaikul i sur., 2014)

**Tablica 3.**Srednja vrijednost, SD i razlika ukupnog WOMAC, WOMAC boli, WOMAC krutosti i WOMAC funkcije te 6-minutni hod u 4. tjednu grupe ibuprofena i C. Domestica. (Kuptniratsaikul i sur., 2014)

Srednja vrijednost u 4.tjednu u odnosu na tjedan 0 $\pm$ SD	Ibuprofen (n=160)	C.domestica ekstrakti (n=171)	Srednja razlika (95% CI)	P-vrijednost
WOMAC ukupni	3.23 $\pm$ 1.97	3.36 $\pm$ 2.04	-0.07 (-0.43, 0.29)	0.010
WOMAC bol podskala	3.17 $\pm$ 1.98	3.25 $\pm$ 2.11	-0.09 (-0.47, 0.29)	0.018
WOMAC krutost podskala	3.16 $\pm$ 2.36	3.28 $\pm$ 2.38	-0.15 (-0.59, 0.29)	0.060
WOMAC funkcija podskala	3.26 $\pm$ 2.05	3.41 $\pm$ 2.09	0.06 (-0.43, 0.32)	0.010
6-minutni hod (metar)	347.99 $\pm$ 86.60	345.43 $\pm$ 91.66	7.18 (-7.01, 21.38)	0.320

Nije bilo razlike u usklađenosti lijekova između skupina. Globalna procjena i zadovoljstvo pacijenta nije bila različita među skupinama. (Kuptniratsaikul i sur., 2014)

Rezultati ove studije pokazuju da su tijekom 4 tjedna terapije ibuprofenom ili ekstraktom kurkume postignuta značajna i podjednaka poboljšanja svih WOMAC vrijednosti osim skale za krutost te da je u skupini tretiranoj ekstraktom kurkume primjećen manji broj nuspojava vezan za gastrointestinalni sustav (abdominalna bol). Rezultati ove studije ukazuju na učinkovitost, ali i sigurnost primjene ekstrakta kurkume u dozi od 1500 mg/dne. Ta su opažanja u skladu sa zaključcima Chenga i

suradnika (2001) koji su izvijestili da se ekstrakti kurkume mogu koristiti u dozi od 2000 mg / dnevno tijekom 6 tjedana ili još većoj dozi do 8.000 mg /dnevno tijekom 3 mjeseca bez ikakvih ozbiljnih nuspojava. Ukupna procjena poboljšanja stanja pacijenata bila je približno 64% u obje skupine, a više od 95% obje skupine bilo je zadovoljno rezultatima liječenja. Dobiveni rezultati upućuju na učinkovitost i sigurnost primjene ekstrakta kurkume kod osteoartritisa. (Kuptniratsaikul i sur., 2014).



## 5. ZAKLJUČAK

---

- Dostupan je relativno mali broj kvalitetnih kliničkih studija učinkovitosti kurkumina u terapiji osteoartritisa
- U većini studija primjenjene doze kurkumina kretale su se između 150-250 mg dnevno, a primjenjivane su u trajanju između 4 i 12 tjedana
- Zbog niske oralne bioraspoloživosti kurkumina, većina kliničkih studija istraživala je terapijsku učinkovitost formulacija sa poboljšanom bioraspoloživošću
- Jedna studija ukazuje na učinkovitost prirodnog kurkumina iz ekstrakata kurkume u primijenjenim dozama od 1500 mg ekstrakata (250 mg kurkumina) kroz 4 tjedna
- Suplementacija kurkuminom popravljala vrijednosti specifičnih markera za osteoartritis kao i nekih nespecifičnih upalnih markera
- U navedenim režimima doziranja suplementacija kurkuminom je sigurna za primjenu te smanjuje bol i funkciju osteoartritičnog zgloba
- U jednoj studiji pokazani su usporedivi učinci ekstrakata kurkume sa učincima ibuprofena uz značajno manju incidenciju gastrointestinalnih nuspojava u skupini tretiranoj kurkuminom
- Rezultati do danas provedenih studija ukazuju na značajan potencijal kurkumina i standardiziranih ekstrakata kurkume u simptomatskoj terapiji osteoartritisa
- Kako bi se dobio jasan uvid u terapijske mogućnosti kurkumina u smislu doze, trajanja terapije i formulacije kod pacijenata s osteoartritisom potrebne su dodatne randomizirane dvostruko-slijepe placebo kontrolirane studije s većim brojem pacijenata

## 6. LITERATURA

---

1. Aggarwal BB, Takada Y, Oommen OV. From chemoprevention to chemotherapy: Common targets and common goals. *Expert Opin Investig Drugs*. 2004, 3, 1327-1338.
2. Aggarwal BB. Targeting inflammation-induced obesity and metabolic diseases by Curcumin and other nutraceuticals. *Annual Review of Nutrition*, 2010, Vol. 30, 173-199.
3. Araujo CC, Leon LL. Biological activities of *Curcuma longa* L. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2001, 96, 723-728.
4. Benzie FFI, Wachtel- Galor S. Herbal medicine: Biomolecular and clinical aspects, drugo izdanje, CRC press, 2011, 13. Poglavlje.
5. Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, Hsu MM, Ho YF, Shen TS, Ko JY, Lin JT, Lin BR, Ming-Shiang W, Yu HS, Jee SH, Chen GS, Chen TM, Chen CA, Lai MK, Pu YS, Pan MH, Wang YJ, Tsai CC, Hsieh CY. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res.*, 2001, 21(4B), 2895-2900.
6. Curcumin for joint complaints,  
<https://www.movingwithoutpain.com/curcumin/>, pristupljeno 30. 04. 2018.
7. Duan D, Doak AK, Nedyalkova L, Shoichet BK. Colloidal aggregation and the in vitro activity of traditional Chinese medicines. *ACS Chem. Biol.*, 2015, 10, 978-988.
8. Ghosh M, Singh AT, Xu W, Sulchek T, Gordon LI, Ryan RO. Curcumin nanodisks: Formulation and characterization. *Nanomedicine*, 2011, 162-167.
9. Gordon ON, Schneider C. Vanillin and ferulic acid: Not the major degradation products of curcumin. *Trends Mol. Med.*, 2012, 18(7), 361-363.
10. Griesser M, Pistis V, Suzuki T, Tejera N, Pratt DA, Schneider C. Autoxidative and cyclooxygenase-2 catalyzed transformation of the dietary chemopreventive agent curcumin. *J. Biol. Chem.*, 2011, 286(2), 1114-1124.
11. Gupta SC, Sung B, Kim JH, Prasad S, Li S, Aggarwal BB. Multitargeting by turmeric, the golden spice: From kitchen to clinic. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2013, 57(9), 1510-1528.

12. Gupta SC, Tyagi AK, Deshmukh-Taskar P, Hinojosa M, Prasad S, Aggarwal BB. Downregulation of tumor necrosis factor and other proinflammatory biomarkers by polyphenols. *Arch Biochem. Biophys.*, 2014, 559, 91-99.
13. He Y, Yue Y, Zheng X, Zhang K, Chen S i Du Z. Curcumin, Inflammation, and Chronic Diseases: How Are They Linked?. *Molecules*, 2015, 20(5), 9183-9213.
14. Henrotin Y, Priem F, Mobasheri A. Curcumin: a new paradigm and therapeutic opportunity for the treatment of osteoarthritis: curcumin for osteoarthritis management. *SpringerPlus*, 2013, 2(1), 56.
15. Henrotin Y, Gharbi M, Dierckxsens Y, Priem F, Marty M, Seidel L, Albert A, Heuse E, Bonnet V, Castermans C. Decrease of a specific biomarker of collagen degradation in osteoarthritis, Coll2-1, by treatment with highly bioavailable curcumin during an exploratory clinical trial. *BMC Complement Altern Med.*, 2014, 14, 159.
16. Ireson CR, Jones DJL, Orr S, Coughtrie MWH, Boocock DJ, Williams ML, Farmer PB, Steward WP, Gescher AJ. Metabolism of the cancer chemopreventive agent curcumin in human and rat intestine. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, 2002, 11(1), 105-111.
17. Khanna D, Sethi G, Ahn KS, Pandey MK, Kunnumakkara AB, Sung B, Aggarwal BB. Natural products as a gold mine for arthritis treatment. *Curr Opin Pharmacol.*, 2007, 7(3), 344-351.
18. Kuptniratsaikul V, Dajpratham P, Taechaarpornkul W, Buntragulpoontawee M, Lukkanapichonchut P, Chootip C, Saengsuwan J, Tantayakom K, Laongpech S. Efficacy and safety of *Curcuma domestica* extracts compared with ibuprofen in patients with knee osteoarthritis: a multicenter study. *Clin Interv Aging.*, 2014, 9, 451-458.
19. Kurkuma, <https://hr.wikipedia.org/wiki/Kurkuma>, pristupljeno 16. 03. 2018.
20. Kurkuma, <https://www.plantea.com.hr/kurkuma/>, pristupljeno 15. 03. 2018.
21. Lev-Ari S, Strier L, Kazanov D, Elkayam O, Lichtenberg D, Caspi D, Arber N. Curcumin synergistically potentiates the growth-inhibitory and pro-apoptotic effects of celecoxib in osteoarthritis synovial adherent cells. *Rheumatology (Oxford)*, 2006, 45(2), 171-177.

22. Liang G, Shao L, Wang Y, Zhao C, Chu Y, Xiao J, Zhao Y, Li X, Yang S. Exploration and synthesis of curcumin analogues with improved structural stability both in vitro and in vivo as cytotoxic agents. *Bioorg Med Chem.*, 2009, 17(6), 2623-2631.
23. Nakagawa Y, Mukai S, Yamada S, Matsuoka M, Tarumi E, Hashimoto T, Tamura C, Imaizumi A, Nishihira J, Nakamura T. Short-term effects of highly-bioavailable curcumin for treating knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled prospective study. *J Orthop Sci.*, 2014, 19(6), 933-939.
24. Nelson KM, Dahlin JL, Bisson J, Graham J, Pauli GF, Walters MA. The essential medicinal chemistry of curcumin. *J Med Chem.*, 2017, 60(5), 1620-1637.
25. Osteoarthritis treatment, <https://www.arthritis.org/about-arthritis/types/osteoarthritis/>, pristupljeno 27. 03. 2018.
26. Osteoarthritis, <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/bolesti-kostiju-zglobova-i-misica/osteoarthritis>, pristupljeno 17. 03. 2018.
27. Osteoarthritis, [https://www.plivazdravlje.hr/bolest-clanak/bolest/71/Osteoarthritis.html?plivahealth\[desktop\]=1](https://www.plivazdravlje.hr/bolest-clanak/bolest/71/Osteoarthritis.html?plivahealth[desktop]=1), pristupljeno 17. 03. 2018.
28. Osteoarthritis, <https://www.vasezdravlje.com/printable/izdanje/clanak/2383/>, pristupljeno 30. 04. 2018.
29. Pan MH, Huang TM, Lin JK. Biotransformation of curcumin through reduction and glucuronidation in mice. *Drug Metab. Dispos.*, 1999, 27(4), 486-494.
30. Prasad S, Tyagi AK, Aggarwal BB. Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: The golden pigment from golden spice. *Cancer Res. Treat.*, 2014, 46(1), 2-18.
31. Pulido-Moran M, Moreno-Fernandez J, Ramirez-Tortosa C, Ramirez-Tortosa M. Curcumin and Health. *Molecules*, 2016, 21(3), 264.
32. Ryu EK, Choe YS, Lee KH, Choi Y, Kim BT. Curcumin and dehydrozingerone derivatives: Synthesis, radiolabeling, and evaluation for beta-amyloid plaque imaging. *J Med Chem.*, 2006, 49(20), 6111-6119.

33. Sharma RA, Euden SA, Platton SL, Cooke DN, Shafayat A, Hewitt HR, Marczylo TH, Morgan B, Hemingway D, Plummer SM, Pirmohamed M, Gescher AJ, Steward WP. Phase I clinical trial of oral curcumin: Biomarkers of systemic activity and compliance. *Clin. Cancer Res.*, 2004, 10(20), 6847-6854.
34. Shoba G, Joy D, Joseph T, Majeed M, Rajendran R, Srinivas PS. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Med.*, 1998, 64(4), 353-356.
35. Singh S, Aggarwal BB. Activation of transcription factor NF-kappa B is suppressed by curcumin (diferuloylmethane). *J Biol Chem.*, 1995, 270(42), 24995-25000.
36. Tamvakopoulos C, Dimas K, Sofianos ZD, Hatziantoniou S, Han Z, Liu ZL, Wyche JH, Pantazis P. Metabolism and anticancer activity of the curcumin analogue, dimethoxycurcumin. *Clin Cancer Res.*, 2007, 13(4), 1269-1277.
37. Volpe DA, Faustino PJ, Ciavarella AB, Asafu-Adjaye EB, Ellison CD, Yu LX, Hussain AS. Classification of drug permeability with a Caco-2 cell monolayer assay. *Clinical Research and Regulatory Affairs*, 2007, 24, 39-47.
38. Wahlang B, Pawar YB, Bansal AK. Identification of permeability-related hurdles in oral delivery of curcumin using the Caco-2 cell model. *Eur J Pharm Biopharm.*, 2011, 77(2), 275-282.
39. WOMAC, <https://en.wikipedia.org/wiki/WOMAC>, pristupljeno 05.04. 2018.
40. Yang KY, Lin LC, Tseng TY, Wang SC, Tsai TH. Oral bioavailability of curcumin in rat and the herbal analysis from *Curcuma longa* by LC-MS/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.*, 2007, 853(1-2), 183-189.
41. Zhao C, Liu Z, Liang G. Promising curcumin-based drug design: mono-carbonyl analogues of curcumin (MACs). *Curr Pharm Des.*, 2013, 19(11), 2114-2135.

## 7. SAŽETAK

---



## **UPOTREBA KURKUME KOD NEFARMAKOLOŠKIH METODA LIJEČENJA OSTEOARTRITISA**

Osteoartritis je kronična upalna bolest zglobova obilježena degeneracijom zglobne hrskavice i okolne kosti što može uzrokovati bol i ukočenost te samim time određeni stupanj invalidnosti pacijenta.

Liječenje osteoartritisa je simptomatsko gdje farmakološka terapija uključuje primjenu paracetamola, opioidnih analgetika, nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID) te intraartikularnih injekcija kortikosteroida i hijaluronske kiseline. Nedostatak navedene terapije jest kontraindiciranost NSAID-a kod pacijenata koje se manifestiraju na gastrointestinalnom sustavu. Kortikosteroidi, iako snažni protuupalni lijekovi, opetovanom primjenom mogu uzrokovati oštećenje zgloba. Zbog toga se nameću novi koncepti u liječenju osteoartritisa, a kao jedna od alternativa navode se nutraceutici. Nutraceutici imaju visok potencijal u liječenju osteoartritisa zbog potencijalne učinkovitosti i dobrog sigurnosnog profila što je osnovna prednost primjene takvih proizvoda. Tako je i kurkumin, glavna aktivna sastavnica biljke kurkume, molekula pleiotropnih učinaka s odličnim sigurnosnim profilom i dokazane potentnosti u upalnim bolestima kao što je osteoartritis gdje djeluje protuupalno i antioksidativno. Iako prirodni kurkumin ima ograničenu terapijsku učinkovitost zbog slabe topljivosti i niske bioraspoloživosti, većina kliničkih studija istražuje terapijsku učinkovitost formulacija s poboljšanom bioraspoloživošću.

Daljnje provođenje kliničkih studija može doprinijeti definiranju optimalnih terapijskih smjernica za primjenu kurkumina u osteoartritisu kako bi se unaprijedila ljekarnička skrb oboljelih od te bolesti.

# SUMMARY

## **CURCUMA AS NON-PHARMACOLOGICAL METHOD OF TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS**

Osteoarthritis is a chronic inflammatory joint disease characterized by degeneration of the joint cartilage and surrounding bone, which can cause pain and stiffness and thus a certain degree of disability of the patient.

Treatment of osteoarthritis is symptomatic where pharmacological therapy involves the use of paracetamol, opioid analgesics, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and intra-articular injections of corticosteroids and hyaluronic acid. The disadvantage of mentioned therapy is the contraindication of NSAIDs in patients manifesting in the gastrointestinal system. Corticosteroids, though potent anti-inflammatory drugs, can cause joint damage when frequently used. That is why new concepts for osteoarthritis are being introduced and nutraceuticals are mentioned as one of the alternatives. Nutraceuticals have a high potential in treating osteoarthritis due to their potential efficacy and a good safety profile, which is the main advantage of using such products. Curcumin, the main active turmeric ingredient, is a pleiotropic molecule with an excellent safety profile and proven potency in inflammatory diseases such as osteoarthritis where it acts as anti-inflammatory agent and as an antioxidant. Although natural curcumin has limited therapeutic efficacy due to poor solubility and low bioavailability, most clinical trials investigate the therapeutic efficacy of formulations with improved bioavailability.

Further clinical studies may contribute in defining optimal therapeutic guidelines for the use of curcumin in osteoarthritis in order to improve pharmacological care of patients suffering from this disease.

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za kemiju prehrane  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

### UPOTREBA KURKUME KOD NEFARMAKOLOŠKIH METODA LIJEČENJA OSTEOARTRITISA

Nikolina Šarko

#### SAŽETAK

Osteoarthritis je kronična upalna bolest zglobova obilježena degeneracijom zglobne hrskavice i okolne kosti što može uzrokovati bol i ukočenost te samim time određeni stupanj invalidnosti pacijenta. Liječenje osteoartritisa je simptomatsko gdje farmakološka terapija uključuje primjenu paracetamola, opioidnih analgetika, nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID) te intraartikularnih injekcija kortikosteroida i hijaluronske kiseline. Nedostatak navedene terapije jest kontraindiciranost NSAID-a kod pacijenata koje se manifestiraju na gastrointestinalnom sustavu. Kortikosteroidi, iako snažni protuupalni lijekovi, opetovanom primjenom mogu uzrokovati oštećenje zgloba. Zbog toga se nameću novi koncepti u liječenju osteoartritisa, a kao jedna od alternativa navode se nutraceutici. Nutraceutici imaju visok potencijal u liječenju osteoartritisa zbog potencijalne učinkovitosti i dobrog sigurnosnog profila što je osnovna prednost primjene takvih proizvoda. Tako je i kurkumin, glavna aktivna sastavnica biljke kurkume, molekula pleiotropnih učinaka s odličnim sigurnosnim profilom i dokazane potentnosti u upalnim bolestima kao što je osteoarthritis gdje djeluje protuupalno i antioksidativno. Iako prirodni kurkumin ima ograničenu terapijsku učinkovitost zbog slabe topljivosti i niske bioraspoloživosti, većina kliničkih studija istražuje terapijsku učinkovitost formulacija s poboljšanom bioraspoloživošću. Daljnje provođenje kliničkih studija može doprinijeti definiranju optimalnih terapijskih smjernica za primjenu kurkumina u osteoartritisu kako bi se unaprijedila ljekarnička skrb oboljelih od te bolesti.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 47 stranica, 15 grafičkih prikaza, 3 tablice i 41 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: *Kurkuma, kurkumin, kurkuminoidi, osteoarthritis, artritis, upala, bioraspoloživost, nutraceutik*

Mentor: **Dr. sc. Dubravka Vitali Čepo**, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Dubravka Vitali Čepo**, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.  
**Doc. dr. sc. Marija Grdić Rajković**, docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.  
**Doc. dr. sc. Lovorka Vujić**, docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: svibanj 2018.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of Food Chemistry  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### CURCUMA AS NON-PHARMACOLOGICAL METHOD OF TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS

**Nikolina Šarko**

#### SUMMARY

Osteoarthritis is a chronic inflammatory joint disease characterized by degeneration of the joint cartilage and surrounding bone, which can cause pain and stiffness and thus a certain degree of disability of the patient. Treatment of osteoarthritis is symptomatic where pharmacological therapy involves the use of paracetamol, opioid analgesics, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and intra-articular injections of corticosteroids and hyaluronic acid. The disadvantage of mentioned therapy is the contraindication of NSAIDs in patients manifesting in the gastrointestinal system. Corticosteroids, though potent anti-inflammatory drugs, can cause joint damage when frequently used. That is why new concepts for osteoarthritis are being introduced and nutraceuticals are mentioned as one of the alternatives. Nutraceuticals have a high potential in treating osteoarthritis due to their potential efficacy and a good safety profile, which is the main advantage of using such products. Curcumin, the main active turmeric ingredient, is a pleiotropic molecule with an excellent safety profile and proven potency in inflammatory diseases such as osteoarthritis where it acts as anti-inflammatory agent and as an antioxidant. Although natural curcumin has limited therapeutic efficacy due to poor solubility and low bioavailability, most clinical trials investigate the therapeutic efficacy of formulations with improved bioavailability. Further clinical studies may contribute in defining optimal therapeutic guidelines for the use of curcumin in osteoarthritis in order to improve pharmacological care of patients suffering from this disease.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 47 pages, 15 figures, 3 tables and 41 references. Original is in Croatian language.

Keywords: *curcuma, turmeric, curcumin, curcuminoids, osteoarthritis, arthritis, inflammation, bioavailability, nutraceutic*

Mentor: **Dubravka Vitali Čepo, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Dubravka Vitali Čepo, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Marija Grdić Rajković, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Lovorka Vujić, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: May 2018.

